

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель проректора по науке

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»

доктор физико-математических наук, профессор



«12» августа 2023 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Христиченко Михаила Юрьевича «Оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием с приложением в математической иммунологии», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время одними из широко используемых моделей динамики инфекционных заболеваний и иммунного ответа являются модели, представляющие собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Такие системы также называются системами с запаздыванием, системами с последствием, дифференциально-разностными системами, в более общем смысле называются системами функционально-дифференциальных уравнений.

Устойчивые периодические и нетривиальные стационарные решения моделей динамики инфекционных заболеваний и иммунного ответа интерпретируют как хронические заболевания. Для таких моделей актуально построение многокомпонентных воздействий, вызывающих максимальный отклик и переводящих систему из состояния, соответствующего хроническому заболеванию, в состояние выздоровевшего организма. В диссертационной работе предлагается использовать в качестве таких воздействий так называемые оптимальные возмущения.

Поэтому актуальной является цель диссертационной работы, которая заключается в разработке эффективной технологии для вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и вычисления для них многокомпонентных воздействий, переводящих систему из одного устойчивого состояния в другое и основанных на оптимальных возмущениях.

**Научная новизна.** Все результаты диссертации, вынесенные на защиту, являются новыми. Была разработана новая технология, включающая в себя методы вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием. Впервые введены понятия оптимальных возмущений для стационарных и периодических решений систем с запаздыванием, предложены методы вычисления таких возмущений.

**Содержание диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы. Объем работы составляет 138 страниц, включая 34 рисунка и 29 таблиц. Список литературы содержит 61 наименование.

Во введении обосновывается актуальность темы диссертации, формулируется цель работы, ставятся задачи, необходимые для ее достижения. Излагаются научная новизна, практическая и научная значимость диссертационной работы и положения, выносимые на защиту.

В первой главе приводится описание систем дифференциальных уравнений с постоянными запаздываниями, для которых разработана технология исследования поставленных задач. Приводится описание двух широко известных моделей динамики вирусных инфекций и иммунного ответа, представляющих собой такие системы с запаздыванием. Первая модель — это модель динамики экспериментальной инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита, а вторая — модель динамики инфекции, вызванной вирусами гепатита В. Эти модели используются в дальнейшем для демонстрации работы предложенной технологии.

Во второй главе предлагаются методы вычисления стационарных решений систем с запаздыванием, анализа их устойчивости и анализа их зависимости от параметра. Вводится понятие оптимального возмущения стационарного решения системы с запаздыванием и предлагаются три алгоритма вычисления такого возмущения. Выполняется сравнение эффективности предложенных алгоритмов.

В третьей главе предлагаются методы вычисления периодических решений систем с запаздыванием и анализа их устойчивости. Вводится понятие оптимального возмущения периодического решения системы с запаздыванием. Предлагаются два алгоритма вычисления такого возмущения.

В четвертой главе дано краткое описание пакета программ DEODAN, в виде которого реализована предложенная в диссертационной работе технология. Выполнено сравнение пакета программ DEODAN с известным пакетом DDE-BIFTOOL, так как оба эти пакета предназначены для бифуркационного анализа систем дифференциальных уравнений с запаздыванием, и показаны преимущества пакета DEODAN.

В пятой главе демонстрируются результаты анализа двух рассматриваемых моделей полученные с помощью предложенной технологии и разработанного пакета программ, представляющие самостоятельный интерес. В частности, впервые были вычислены стационарные и периодические решения этих моделей, соответствующие хроническим формам заболевания, и впервые было показано наличие у этих моделей свойств бистабильности и гистерезиса. Было показано, что оптимальное возмущение позволяет перейти из состояния, соответствующего хроническому заболеванию, в состояние здорового организма.

В заключении приведены основные результаты диссертационной работы.

**Практическая и научная значимость результатов работы для соответствующей отрасли науки.** Научная значимость состоит в разработке новых методов вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и вычисления для них оптимальных возмущений. Практическая значимость состоит в разработке пакета программ, который позволяет широкому кругу пользователей находить стационарные и периодические решения моделей динамики инфекционных заболеваний, соответствующие хроническим формам заболеваний и проводить анализ возможности перевода системы из состояния, соответствующего хронической форме заболевания, в состояние здорового организма.

**Степень обоснованности научных положений и выводов.** Результаты, полученные в диссертации, обоснованы теоретическим анализом предложенных методов. Эффективность разработанных технологии и пакета программ продемонстрирована на тестовых задачах с двумя широко известными моделями динамики вирусных инфекций и иммунного ответа, представляющих собой системы с запаздыванием.

**Замечания по работе:** Диссертация М.Ю. Христиненко имеет ряд недочетов, которые по итогам обсуждения можно сформулировать в виде следующих замечаний и вопросов.

1. Ключевое понятие диссертации: оптимальное возмущение появляется лишь в разделе 2.4, поэтому весь материал, изложенный до этого, кажется набором хотя и важных, но известных предварительных сведений. Замечание чисто методическое.
2. Автор не всегда делает четкие различия между общими математическими исследованиями и их конкретными приложениями. Например, что такое неустойчивые стационарные решения в иммунологии, возможны ли они? Модель Марчука используется для моделирования гриппа А, но грипп А хроническим не бывает.
3. Оптимальность возмущения определяется с помощью линеаризованной системы. Таким образом, оптимальность возмущения исходной системы лишь на малом

- промежутке времени хорошо приближается линеаризованной системой? Решения исходной системы и линеаризованной близки около стационарных точек лишь на коротком интервале. Если все так, то как длина этого промежутка соотносится с величиной запаздывания?
4. Можно ли считать оптимальное возмущение вариантом оптимального управления? Если да, то какие ограничения на управление (типа геометрических или интегральных) возникают? Это важно на практике, так как воздействия на живой организм возможны лишь в определенных границах, типа "максимальная дозировка" препарата.
  5. Не пояснена также связь рассматриваемых задач с задачами стабилизации.
  6. Имеются некоторые математические нестрогости, которые можно было бы исправить. Так, при определении нормы в равенстве (2.22) диссертации (в автореферате это формула (2)), сначала нужно было бы четко определить множество функций, на котором эта норма определяется. Иначе возникает, например, вопрос с наличием производных.
  7. Термин Дискретные (постоянные) запаздывания лучше было бы заменить на Сосредоточенные (постоянные) запаздывания.
  8. Рассматриваются переходы для периодических решений одного и того же периода. В рассматриваемых моделях представляет интерес рассмотрение решений разного периода.
  9. Возникают вопросы о возможности обратных переходов с помощью предложенной методики для общих математических объектов и конкретных моделей.

#### **Общая оценка работы.**

Работа выполнена на высоком теоретическом уровне и представляет большой интерес для специалистов в области математической иммунологии. Соискатель имеет достаточный объем публикаций в ведущих научных журналах. Замечания, представленные выше, имеют, в основном, характер общих замечаний и указывают на перспективность дальнейших исследований в данной области.

#### **Заключение.**

Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа М.Ю. Христиненко является законченным научным исследованием и удовлетворяет всем квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», а ее автор **Христиненко Михаил Юрьевич** заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических

наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании научного семинара 15 августа 2023 г. кафедры вычислительной математики и компьютерных наук, протокол № 7. Руководитель семинара д.ф.-м.н., профессор В. Г. Пименов.

Отзыв составлен доктором физико-математических наук, профессором, заведующим кафедрой вычислительной математики и компьютерных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Пименовым Владимиром Германовичем.

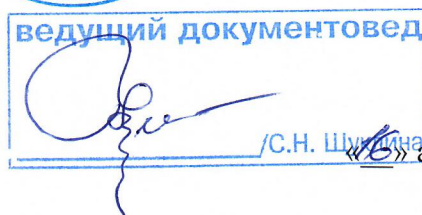
Заведующий кафедрой вычислительной  
математики и компьютерных наук,  
д.ф.-м.н., профессор



В.Г. Пименов

«15» августа 2023г.

Подпись В.Г. Пименова удостоверяю



«16» августа 2023г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

Телефон: +7 (343) 375-44-44

Эл.почта: [contact@urfu.ru](mailto:contact@urfu.ru)